

## Full Text

STN

ACCESSION NUMBER: 1966-29287F [00] WPINDEX  
 ENTRY DATE: 20050412  
 TITLE: Substd purine nucleosides antimetabolites  
 DERWENT CLASS: B02  
 PATENT ASSIGNEE: (MERI-C) MERCK & CO INC  
 COUNTRY COUNT: 5

## PATENT INFORMATION:

PATENT NO	KIND	DATE	WEEK	LA	PG	MAIN IPC
NL 6705985	A		(196800)*	NL		
AU 6719950	A		(196801)	EN		
FR 1521076	A		(196801)	FR		
GB 1187824	A		(197015)	EN		
GB 1187825	A		(197015)	EN		
DE 1695411	A	19710415	(198449)	DE		

PRIORITY APPLN. INFO: US 1966-546531 19660502

INT. PATENT CLASSIF.:

IPC RECLASSIF.: C07H0013-00 [I,C]; C07H0013-08 [I,A]; C07H0019-00 [I,C];  
 C07H0019-16 [I,A]

## BASIC ABSTRACT:

NL 6705985 A UPAB: 20050412

Substd. purine nucleosides of formula (I):

R' and R2 = same or different H, halogen, OH, alkyl, NH2, NH alkyl,  
 N alkyl2, SH, or S alkyl.

(a) Antimetabolites

(I) block RNA formation, e.g. in KB and Ehrlich ascites cells.

(b) Nucleotide intermediates.

Xylene (150 ml.) was distilled off from a suspension of  
 chloromercuric-6-N-methylbenzamido-purine (9.5 g.) in xylene (500 ml.),  
 cooled and added (II; R3=R4=PhCO; X=Cl; prepd. from 8.2 g. of the  
 tetra-O-benzoylfuranose) in xylene (50 ml.). Refluxed 30 min., and  
 filtered, giving III (3 g.). The filtrate was evapd., the residue, in  
 CHCl3 (300 ml.), washed with 30% KI (2 X 80 ml.) and H2O (2 X 80 ml.),  
 evapd. and chromat. on acid washed Al2O3 (140 g.), eluting with PhH-CHCl3  
 (9:1) to give the nucleoside.

FILE SEGMENT:

CPI

MANUAL CODE:

CPI: B04-B03; B12-G01; B12-G07

CHEMICAL CODE:

UPB 20050412

MO \*01\* D931 D932 F113 H121 H122 H123 H201 H401 H422 H423 H424 H481 H521 H522  
 H592 H599 H600 H602 H603 H608 J521 J522 J592 L810 M240 M412 P610 P631  
 P633 P634 V761 M900

MO \*02\* D000 D011 D012 D013 D014 D015 D016 D021 D022 D023 D024 D025 D026 D030  
 D931 D932 F000 F010 F011 F012 F013 F014 F015 F016 F017 F018 F019 F113  
 H100 H101 H102 H103 H121 H122 H123 H201 H401 H402 H403 H404 H422 H423  
 H424 H481 H521 H522 H592 H599 H600 H602 H603 H607 H608 H621 H622 H623  
 H641 H642 H643 H661 H662 H663 H681 H682 H683 H684 H686 H689 J521 J522  
 J592 L610 L640 L810 L811 L812 L813 L814 L815 L816 L817 L818 L821 L831  
 L832 L833 L834 L910 L921 L922 L930 L941 L942 L943 L960 L999 M141 M142  
 M143 M149 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224  
 M225 M226 M231 M240 M250 M261 M262 M263 M271 M272 M273 M280 M281 M282  
 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M320 M321 M322 M323 M332 M334 M340  
 M342 M343 M344 M349 M351 M352 M353 M361 M362 M363 M371 M372 M373 M381  
 M382 M383 M391 M392 M393 M412 M511 M512 M513 M520 M521 M522 M523 M530  
 M540 M710 M720 M730 M740 M750 M760 M781 M782 P610 P611 P612 P613 P614  
 P615 P616 P617 P631 P633 P634 V761 M903

**Nucléosides de purines substituées.**

Société dite : MERCK & CO., INC. résidant aux États-Unis d'Amérique.

**Demandé le 27 avril 1967, à 14 heures, à Paris.**

Délivré par arrêté du 4 mars 1968.

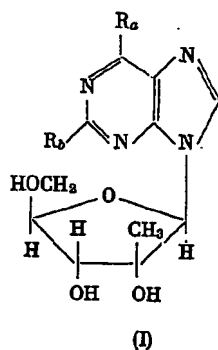
(Bulletin Officiel de la Propriété industrielle, n° 15 du 12 avril 1968.)

(Demande de brevet déposée aux États-Unis d'Amérique le 2 mai 1966, sous le n° 546.531, au nom de M. Edward WALTON.)



La présente invention concerne de nouveaux nucléosides, et, en particulier, de nouveaux nucléosides qui sont utiles en eux-mêmes et sont utiles aussi pour la préparation d'autres nucléosides et nucléotides plus compliqués. Plus précisément, la présente invention a pour objet de nouveaux 2-méthyl-nucléosides de purines substituées en 2,6.

Les nouveaux composés de la présente invention peuvent être représentés par la formule développée suivante :



dans laquelle  $R_a$  et  $R_b$  peuvent être identiques ou différents et sont choisis parmi l'hydrogène et les groupements hydroxy, alcoyles inférieurs, amino, alcoylamino, dialcoylamino, halogéno, mercapto ou alcoyl inférieur-mercapto.

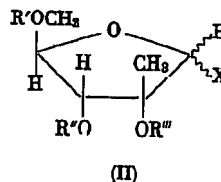
Le but de la présente invention est de fournir de nouveaux 2-méthyl-nucléosides de purines substituées en 2,6 capables de réagir pour former divers composés nucléosides et nucléotides différents. Quand on les utilise comme produits intermédiaires, les composés de la présente invention peuvent servir à la préparation de divers 2'-méthyl-nucléotides par leur réaction avec des composés du phosphore. Ces nucléotides peuvent être utiles dans l'étude du métabolisme des acides nucléiques.

8 210242 7

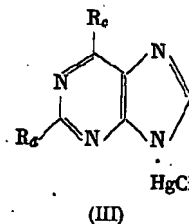
D'autres buts, particularités et avantages de l'invention apparaîtront encore de la description ci-après.

Des exemples typiques des groupements  $R_a$  et  $R_b$  dans les composés de la présente invention, les composés I, sont l'hydrogène; des radicaux alcoyles comme les radicaux méthyle, éthyle et propyle; des groupements amino; des groupements alcoylamino comme méthylamino, diméthylamino, éthylamino, diéthylamino, propylamino, dipropylamino; des halogènes comme le chlore, le brome; des groupements mercapto et alcoylmercapto, comme méthylmercapto, éthylmercapto et propylmercapto.

Les composés de la présente invention sont préparés en général par un procédé en deux temps. Le premier temps dans ce procédé, opération A, consiste à traiter un halogénure de 2,3,5-tri-O-acyl-2-méthyl-D-ribofuranosyle de formule :



par une chloromercuripurine substituée en 2,6 de formule :

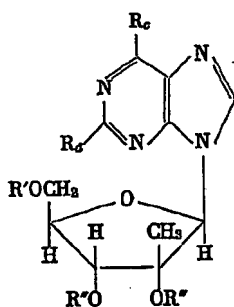


pour former des composés intermédiaires 9-(2,3,5-

[1.521.076]

— 2 —

tri-O-acyl-2-méthyl-D-ribofuranosyl)purines substituées en 2,6 de formule :

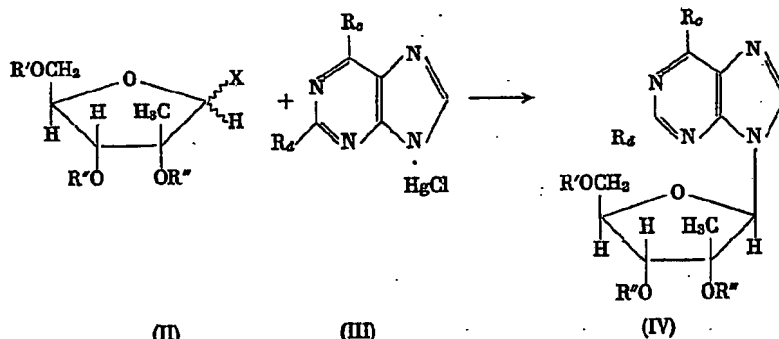


(IV)

dans laquelle  $R_6$  et  $R_4$  sont choisis parmi les halogènes, l'hydrogène, les groupements hydroxy, alcoyles, acylamino et acyl-alcoylamino, et  $R'$ ,  $R''$  et  $R'''$  peuvent être des groupements acyles identiques ou différents et  $X$  est un halogène. La réaction doit être conduite dans un intervalle de

température compris entre 25 °C environ et 150 °C environ, et de préférence entre 100 °C et 140 °C pendant un certain laps de temps pour que la réaction soit complète. Ce laps de temps est compris habituellement entre quinze minutes environ et cinq heures environ. Il y a lieu de noter que plus l'intervalle de température de réaction est élevé, plus rapidement la réaction sera complète. Les halogénures de 2,3,5-tri-O-acyl-2-méthyl-D-ribofuranosyles sont des composés nouveaux que l'on peut préparer en acylant la 2-C-méthyl-D-ribo- $\gamma$ -lactone pour former une 2,3,5-tri-O-acyl-2-C-méthyl-D-ribo- $\gamma$ -lactone qui est réduite par un dialcoyl-borane pour produire le 2,3,5-tri-O-acyl-2-C-méthyl-( $\alpha,\beta$ )-D-ribofuranose qui est ensuite acylé pour former le 1,2,3,5-tétra-O-acyl-2-C-méthyl-( $\alpha,\beta$ )-D-ribofuranose et transformé en l'halogénure de ribofuranosyle par une réaction de remplacement d'halogénéation dans un solvant approprié.

La réaction représentant l'opération A dans la préparation des composés de la présente invention est la suivante :



(II)

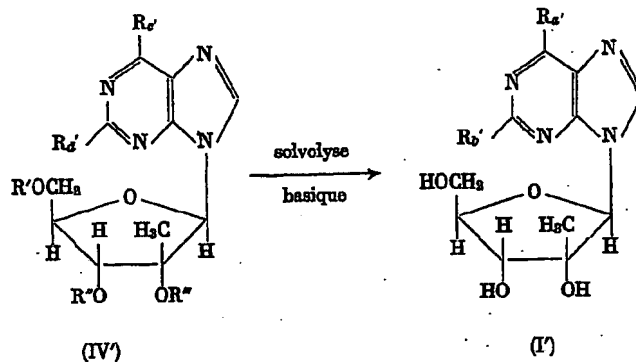
(III)

(IV)

Les composés de la présente invention de formule I', dans laquelle  $R_a$  et  $R_b$  peuvent être identiques ou différents et sont choisis parmi l'hydrogène, les halogènes et les groupements hydroxy, alcoyles, amino et alcoyl inférieur-amino sont

préparés par une réaction de solvolysé basique des composés intermédiaires, les 9-(2,3,5-tri-O-acyl-2-méthyl-D-ribofuranosyl)-purines substituées en 2,6 (formule IV').

Cette réaction est illustrée comme suit :



(IV')

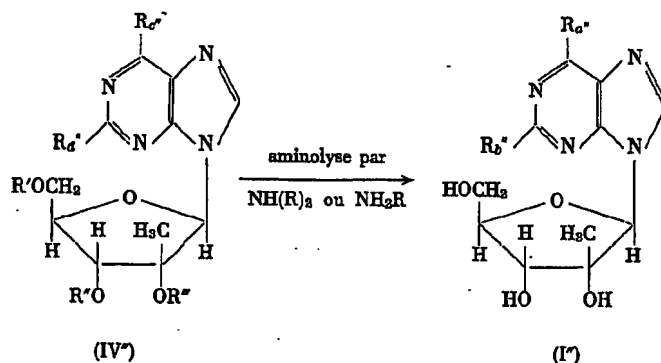
(I')

où, dans la formule IV',  $R_6$ , et/ou  $R_4$ , représentent de l'hydrogène, des groupements hydroxy, alcoyles,

acylamino, acyl-alcoylamino ou des halogènes et, dans la formule I',  $R_a$  et  $R_b$ , sont identiques ou diffé-

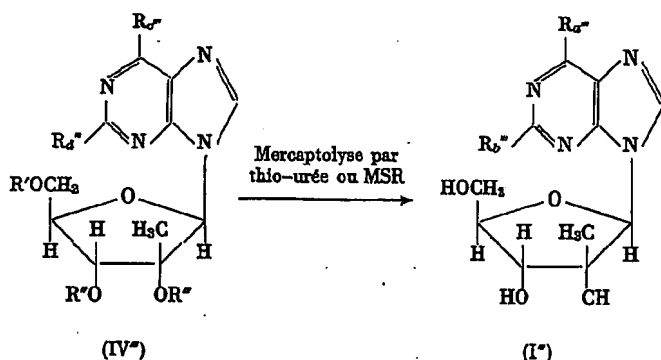
rents et sont choisis parmi l'hydrogène, les groupes alcoyles inférieurs, hydroxy, amino, alcoyl inférieur-amino et les halogènes.

Selon une autre particularité de la présente invention, les composés de formule I'', dans laquelle  $R_{a''}$  et/ou  $R_{b''}$  sont des groupements alcoylamino ou dialcoylamino, sont préparés par une réaction



où, dans la formule IV'',  $R_{a''}$  et/ou  $R_{d''}$  sont chacun un halogène, R dans les réactifs d'aminolyse est un groupement alcoyle inférieur,  $R_{a''}$  et  $R_{b''}$  dans la formule I'' peuvent être des groupements alcoylamino ou dialcoylamino identiques ou différents.

Selon une autre particularité de la présente invention, les composés de la formule I''', où  $R_{a''}$  et/ou  $R_{b''}$  sont des groupements mercapto ou alcoyl inférieur-mercapto, sont préparés par une réaction



Quand le réactif de mercaptolysis est la thio-urée, les groupements acyles de blocage ne sont pas enlevés aux portions R', R'' et R''' et le produit intermédiaire résultant doit être soumis à une solvolysé basique pour que l'on obtienne les composés de la présente invention, répondant à la formule I'''.

Dans la formule IV''',  $R_{a''}$ ,  $R_{b''}$ , R', R'' et R''' sont les mêmes que  $R_{a''}$ ,  $R_{b''}$ , R', R'' et R''' dans la formule IV'' ci-dessus, et  $R_{a''}$  et  $R_{b''}$  dans la formule I''' peuvent être des groupements mercapto ou alcoyl inférieur-mercapto identiques ou différents. En général, le procédé de la présente invention consiste à faire réagir une chloromercu-

d'aminolyse des composés intermédiaires, les 9-(2,3,5-tri-O-acyl-2-méthyl-D-ribofuranosyl)-purines substituées en 2,6, dans lesquelles les positions 2,6 de la purine sont substituées l'une ou l'autre ou les deux par un halogène, ces composés intermédiaires étant désignés par IV''.

La réaction est représentée comme suit :

de mercaptolysis, dans laquelle R dans les réactifs de mercaptolysis est un radical alcoyle inférieur et M est un métal alcalin ou alcalino-terreux,  $R_{a''}$  et  $R_{b''}$  dans la formule IV''' peuvent être des halogènes identiques ou différents, et R' et R''' peuvent être des groupements acyles identiques ou différents.

La réaction est représentée comme suit :

ripurine substituée en 2,6 avec un halogénure de 2,3,5-tri-O-acyl-2-méthyl-D-ribofuranosyle pour former une 9-(2,3,5-tri-O-acyl-2-méthyl-D-ribofuranosyl)-purine substituée en 2,6. Ces composés intermédiaires sont ensuite soumis à une solvolysé, une aminolysé ou une mercaptolysé pour former les composés de la présente invention. Quand dans la mercaptolysé on utilise la thio-urée, une opération supplémentaire de solvolysé doit suivre pour que l'on obtienne les composés de la présente invention.

Plus particulièrement, on obtient les composés de la présente invention en faisant réagir dans l'opé-

ration A une chloromercuripurine substituée en 2,6 avec un halogénure de 2,3,5 - tri - O - acyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyle en quantités à peu près stoechiométriques à des températures comprises entre 25 °C environ et 150 °C environ, et de préférence entre 100 °C environ et 140 °C. Dans cette opération, la réaction est conduite dans un solvant approprié. Le choix du solvant n'est pas important du moment que c'est un solvant inerte et qu'il bout dans un intervalle de 25 à 150 °C environ. Des exemples de tels solvants sont le benzène, l'éther dibutylique, le cyclohexane, le toluène, le xylène et les solvants du même genre. Les solvants préférés sont le toluène et le xylène. La réaction est normalement complète en un laps de temps compris entre quinze minutes environ et cinq heures environ, suivant le choix de la température de réaction. Après avoir obtenu les produits de réaction intermédiaires dans l'opération A, on soumet ces composés à une solvolysse, une aminolysse ou une mercaptolysse dans l'opération B suivant les substitutions en 2,6 désirées dans les portions purine des composés.

Dans le cas d'une solvolysse, la réaction est conduite en présence d'un catalyseur basique dans un solvant approprié à des températures comprises entre 5 °C environ et 150 °C environ et de préférence entre 65 °C environ et 90 °C environ, avec une durée de réaction comprise entre quinze minutes environ et cinq heures environ. La durée de la réaction dépend de la température, du catalyseur et du solvant utilisés. Comme exemples de catalyseurs basiques, on peut citer des bases de métaux alcalins et alcalino-terreux et leurs alcoxydes correspondants, des solutions d'ammoniaque, des amines et des amines substituées. Comme exemples de solvants, on peut mentionner les alcools en C<sub>1-4</sub>. Le solvant préféré est le méthanol.

Dans le cas d'une aminolysse, la réaction est conduite en présence d'ammoniac, d'une monoalcoyl- ou d'une dialcoylamine, à des températures comprises entre 25 °C environ et 150 °C environ, et de préférence entre 85 °C environ et 110 °C environ avec une durée de réaction comprise entre quinze minutes environ et cinq heures environ. Des exemples d'amines sont la méthylamine, la diméthylamine, l'éthylamine, la diéthylamine, la propylamine et la dipropylamine.

Dans le cas d'une mercaptolysse, la réaction est conduite en présence de thiourée ou d'un sel métallique d'un alcoyl inférieur-mercaptan à des températures comprises entre 25 °C environ et 150 °C environ, et de préférence entre 65 °C environ et 90 °C environ, avec une durée de réaction comprise entre quinze minutes environ et cinq heures environ. Des exemples des sels de métaux alcalins ou alcalino-terreux d'alcoylmercaptans peuvent être le sodium-méthylmercaptan, le sodium-éthylmercaptan, le

sodium isopropylmercaptan, le potassium-méthylmercaptan et le calcium-méthylmercaptan.

Des exemples représentatifs, mais nullement limitatifs, des composés de la présente invention, sont les suivants :

9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - méthylpurine;

9-(2-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-méthylpurine;

9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2,6 - diméthylpurine;

9-(2-méthyl-D-ribofuranosyl)-2-éthylpurine;

9-(2-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-éthylpurine;

9-(2-méthyl-D-ribofuranosyl)-2,6-diéthylpurine;

9-(2-méthyl-D-ribofuranosyl)-2-propylpurine;

9-(2-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-propylpurine;

9-(2-méthyl-D-ribofuranosyl)-2,6-dipropylpurine;

9-(2-méthyl-D-ribofuranosyl)-2-aminopurine;

9-(2-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-aminopurine;

9-(2-méthyl-D-ribofuranosyl)-2,6-diaminopurine;

9-(2-méthyl-D-ribofuranosyl) - 2 - méthylaminopurine;

9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - méthylaminopurine;

9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - méthylaminopurine;

9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2,6 - diméthylaminopurine;

9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - éthylaminopurine;

9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - éthylaminopurine;

9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2,6 - diéthylaminopurine;

9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - hydroxypurine;

9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - hydroxypurine;

9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2,6 - dihydroxypurine;

9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - méthyl - 6 - aminopurine;

9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - méthyl - 6 - méthylaminopurine;

9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - méthylamino - 6 - méthylpurine;

9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - amino - 6 - méthylaminopurine;

9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - méthyl - 6 - hydroxypurine;

9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - hydroxy - 6 - méthylpurine;

9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - amino - 6 - hydroxypurine;

9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - hydroxy - 6 - aminopurine;

9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - méthylamino - 6 - hydroxypurine;

- 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - hydroxy - 6 - méthylaminopurine;
- 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - diméthylaminopurine;
- 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - diméthylaminopurine;
- 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - méthylamino - 6 - diméthylaminopurine;
- 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - mercaptopurine;
- 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - mercaptopurine;
- 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2,6 - dimercaptopurine;
- 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - méthyl - 6 - mercaptopurine;
- 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - méthylmercaptopurine;
- 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - mercapto - 6 - méthylmercaptopurine;
- 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2,6 - dichloropurine;
- 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - chloropurine;
- 9 - (2-méthyl-D-ribofuranosyl)-2-bromopurine;
- 9 - (2-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-bromopurine;
- 9 - (2-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-chloropurine;
- 9 - (2-méthyl-D-ribofuranosyl)-2,6-dibromopurine.

Les composés de la présente invention se sont révélés utiles dans divers domaines. Ils sont capables d'inhiber la synthèse de l'acide ribonucléique (ARN), par exemple la synthèse de l'ARN insoluble dans les acides, dans les cellules d'ascites d'Ehrlich et les cellules KB. Dans des essais *in vitro*, le développement des cellules KB est notablement supprimé, comme l'est l'incorporation d'hypoxanthine dans l'ARN insoluble dans les acides. Les composés sont donc utiles comme antimétabolites, comme inhibiteurs de croissance des cellules et pour l'étude de systèmes de métabolisme. Ils présentent aussi des caractéristiques favorables de cytotoxicité en même temps que leur effet d'inhibition de croissance des cellules.

Les composés de la présente invention peuvent aussi être transformés en nucléotides par traitement par des dérivés de l'acide phosphorique selon des techniques connues. Comme tels, ils sont utiles dans la préparation de milieux pour la culture sélective de cellules de tissus d'animaux. Ces nucléotides peuvent aussi être utiles dans l'étude du métabolisme des acides nucléiques.

Les exemples non limitatifs suivants illustrent les composés de la présente invention.

*Exemple 1. — Préparation du chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-méthyl-D-ribofuranosyle.*

Cet exemple montre la synthèse d'une nouvelle matière de départ utilisée dans la préparation du composé de la présente invention.

Une solution de 5 g (30,8 mmoles) de 2-C-méthyl-D-robono- $\gamma$ -lactone dans 100 cm<sup>3</sup> de pyridine sèche est refroidie à 5 °C environ et traitée au moyen de 17 cm<sup>3</sup> de chlorure de benzoyle. Le mélange est chauffé à 65-70 °C pendant quatre heures et maintenu à la température ambiante pendant seize heures. On agite le mélange de réaction avec 2 cm<sup>3</sup> d'eau pendant vingt-cinq minutes pour décomposer le chlorure de benzoyle n'ayant pas réagi, et la pyridine est éliminée sous pression réduite. Le résidu épais est dissous dans 100 cm<sup>3</sup> de chloroforme et le chloroforme est lavé à l'aide de trois portions de 50 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique à 10 p. 100, deux portions de 50 cm<sup>3</sup> de bicarbonate de sodium à 10 p. 100 et deux portions de 50 cm<sup>3</sup> d'eau. La solution au chloroforme séchée est concentrée et le résidu est dissous dans l'éther. La solution à l'éther est concentrée à 250 cm<sup>3</sup> et, après avoir été refroidie à 5 °C pendant plusieurs heures, donne 8,8 g (60 %) de 2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - C - méthyl - D - ribo -  $\gamma$  - lactone, point de fusion : 138-140 °C.

Une solution de 7 g (14,7 mmoles) de 2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - C - méthyl - D - ribono -  $\gamma$  - lactone dans 30 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec est refroidie, sous azote, et traitée au moyen de 58,8 cm<sup>3</sup> de 1 M di-sec-iso-amylborane. La solution de réaction est maintenue à la température ambiante pendant seize heures. Après avoir ajouté avec précaution 6 cm<sup>3</sup> d'eau, on chauffe le mélange au reflux pendant 0,5 heure. On refroidit le mélange à 5 °C environ et on ajoute 11,5 cm<sup>3</sup> d'eau oxygénée à 30 % tandis que le pH est maintenu entre 7 et 8 par l'addition d'environ 7 cm<sup>3</sup> de soude 3N. Le mélange est soumis à une extraction par six portions de 50 cm<sup>3</sup> de chloroforme et les extraits sont lavés à l'aide de plusieurs portions d'eau. Les peroxydes résiduels sont éliminés par lavage de la solution chloroformique à l'aide de sulfate ferreux à 30 %. La concentration de la couche de chloroforme donne 7,8 g de produit brut sous la forme d'un sirop. On purifie le produit par chromatographie sur 200 g de gel de silice dans un mélange benzène-acétate d'éthyle (4 : 1). A partir de la colonne, on obtient des fractions qui contiennent 2,5 g (37 %) de 2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - C - méthyl - ( $\alpha$  et  $\beta$ )-D-ribofuranose.

Une solution de 4,2 g (8,8 mmoles) de 2,3,5-tri - O - benzoyl - 2 - C - méthyl - ( $\alpha,\beta$ ) - D - ribofuranose (contenant une petite quantité de 3,5 - di - O-benzoyl - 2 - C - méthyl - ( $\alpha,\beta$ ) - D - ribofuranose) dans 80 cm<sup>3</sup> de pyridine sèche est refroidie et traitée par 8,0 cm<sup>3</sup> (68 mmoles) de chlorure de benzoyle. Le mélange est chauffé à 90 °C pendant quatre heures et refroidi à 5 °C environ. On ajoute une petite quantité d'eau et on agite le mélange pendant 0,5 heure pour décomposer le chlorure de benzoyle en excès. On concentre le mélange de réaction et on dissout le résidu dans du chloroforme. La solution au chloroforme est lavée à l'aide de trois portions

de 50 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique à 10 %, trois portions de 50 cm<sup>3</sup> de bicarbonate de sodium saturé et trois portions de 50 cm<sup>3</sup> d'eau. La couche de chloroforme séchée est concentrée à 5,1 g d'une huile. L'addition de 50 cm<sup>3</sup> d'éther donne 2,16 g (42 %) de 1,2,3,5 - tétra - O - benzoyl - 2 - C - méthyl -  $\beta$  - D - ribofuranose, point de fusion : 155-156 °C. La concentration du filtrat donne 2,9 g (57 %) de 1,2,3,5 - tétra - O - benzoyl - 2 - C - méthyl -  $\alpha$  - D - ribofuranose pratiquement pur sous la forme d'une huile.

A 100 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther, on ajoute 2 cm<sup>3</sup> de chlorure d'acétyl et 1,5 g (2,6 mmoles) de 1,2,3,5 - tétra - O - benzoyl - 2 - C - méthyl -  $\beta$  - D - ribofuranose. La solution est maintenue à la température ambiante pendant deux heures et l'éther est éliminé sous pression réduite. Cinq portions de 25 cm<sup>3</sup> de toluène sec sont enlevées successivement sous pression réduite du résidu. On dissout le résidu dans de l'éther sec et on le lave rapidement à l'aide d'une solution saturée froide de bicarbonate de sodium et finalement à l'eau froide. Après avoir été séchée, la solution à l'éther est concentrée et on obtient un résidu de chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\beta$ -D-ribofuranosyle.

*Exemple 1A.* — Préparation du bromure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-méthyl-D-ribofuranosyle.

Une solution de 1,5 g (2,6 mmoles) de 1,2,3,5-tétra-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\alpha$ , D-ribofuranose, comme préparé à l'exemple 1, dans 7,5 cm<sup>3</sup> d'acide acétique est traitée par 0,25 cm<sup>3</sup> de bromure d'acétyl et 7,5 cm<sup>3</sup> d'une solution à 32 % (en poids) d'acide bromhydrique dans l'acide acétique. Le mélange est maintenu à 25 °C pendant vingt-quatre heures. On concentre le mélange et une portion de toluène sec est distillée, sous pression réduite, du résidu pour éliminer l'acide bromhydrique et l'acide acétique en excès. On dissout le résidu dans de l'éther sec et on le lave rapidement à l'aide d'une solution saturée froide de bicarbonate de sodium et finalement à l'eau froide. Après avoir séché la solution à l'éther, on la concentre et on obtient un résidu de bromure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-C-méthyl- $\beta$ -D-ribofuranosyle.

*Exemple 2.* — Préparation de la 9-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-méthyl-D-ribofuranosyl)-2-acétamido-6-hydroxypurine.

On distille environ 25 cm<sup>3</sup> de xylène à partir d'une suspension de 5,95 g (0,014 M) de chloromercure-2-acétamido-6-hydroxypurine dans 175 cm<sup>3</sup> de xylène pour éliminer les dernières traces d'eau. La suspension est refroidie à 25 °C et on ajoute du chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-méthyl-D-ribofuranosyle préparé à partir de 8,1 g (0,014 M) de 1,2,3,5-tétra-O-benzoyl-2-méthyl-D-ribofuranose dans 25 cm<sup>3</sup> de xylène sec. On agite le mélange et on le chauffe à une température com-

prise entre 50 °C environ et 100 °C environ. La matière solide passe d'une forme granulaire à une forme floconneuse. Après avoir été chauffé au reflux pendant une heure, le mélange chaud est filtré, ce qui sépare les matières solides non dissoutes. Le lessivage des matières solides à l'aide de trois portions de 50 cm<sup>3</sup> de chloroforme bouillant enlève du produit soluble supplémentaire et laisse les dérivés chloromercure insolubles de départ et des sels minéraux. Le filtrat initial est dilué à l'aide de deux volumes d'éther de pétrole et la matière solide qui se sépare est dissoute dans la solution au chloroforme obtenue ci-dessus. La solution au chloroforme avec en plus une quantité de 100 cm<sup>3</sup> est lavée à l'aide de deux portions de 75 cm<sup>3</sup> de solutions à 30 % d'iodure de potassium et de deux portions de 75 cm<sup>3</sup> d'eau. La couche de chloroforme sèche est concentrée et on obtient la 9-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-méthyl-D-ribofuranosyl)-2-acétamido-6-hydroxypurine.

*Exemple 3.* — Préparation de la 9-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-N-méthylbenzamidopurine.

On distille environ 150 cm<sup>3</sup> de xylène à partir d'une suspension de 9,5 g (19,5 mmoles) de chloromercure-6-N-méthyl-benzamidopurine dans 500 cm<sup>3</sup> de xylène. On refroidit le mélange et on ajoute une solution de chlorure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-méthyl-D-ribofuranosyle (formée à partir de 8,2 g (14,1 moles) de 1,2,3,5-tétra-O-benzoyl-2-méthyl-D-ribofuranose) dans 50 cm<sup>3</sup> de xylène sec. Le mélange de réaction est agité et chauffé au reflux pendant trente minutes. On filtre le mélange chaud et on recueille 3 g de chloromercure-purine de départ n'ayant pas réagi. Le filtrat est concentré à siccité et l'huile résiduelle dans 300 cm<sup>3</sup> de chloroforme est lavée à l'aide de deux portions de 80 cm<sup>3</sup> de solution à 30 % d'iodure de potassium et deux portions de 80 cm<sup>3</sup> d'eau. L'huile résiduelle obtenue après élimination du chloroforme est chromatographiée sur une colonne courte de 440 g d'alumine lavée à l'acide dans un mélange 9 : 1 benzène/chloroforme. On combine les fractions et on les concentre pour obtenir la 9-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-N-méthyl-benzamidopurine.

*Exemple 4.* — Préparation de la 9-(2,3,5-tri-O-benzoyl-2-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-chloropurine.

On distille environ 100 cm<sup>3</sup> de xylène à partir d'une suspension de 6,55 g (16,8 mmoles) de chloromercure-6-chloropurine dans 460 cm<sup>3</sup> de xylène afin d'éliminer les dernières traces d'eau. Une solution de 9,05 g (16,8 mmoles) de bromure de 2,3,5-tri-O-benzoyl-2-méthyl-D-ribofuranosyle dans 40 cm<sup>3</sup> de xylène sec est ajoutée à la suspension agitée à 25 °C. Le mélange est chauffé au reflux pendant deux heures. On filtre le mélange chaud

pour séparer la matière insoluble. Le filtrat est concentré à 150 cm<sup>3</sup> et dilué au moyen de 300 cm<sup>3</sup> d'éther de pétrole. Le mélange est maintenu à 5 °C pendant une heure et filtré. La matière solide est lavée au moyen de trois portions de 20 cm<sup>3</sup> d'éther de pétrole et desséchée. Le produit brut est dissous dans 300 cm<sup>3</sup> de chloroforme chaud et lavé à l'aide de deux portions de 80 cm<sup>3</sup> de solution à 30 % d'iodure de potassium et deux portions de 80 cm<sup>3</sup> d'eau. La couche de chloroforme séchée (MgSO<sub>4</sub>) est concentrée et on obtient la 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - chloropurine. Le produit est purifié par chromatographie sur une colonne courte d'alumine dans le chloroforme.

*Exemple 5.* — Préparation de la 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2,6 - dibenzamidopurine.

On distille environ 100 cm<sup>3</sup> de xylène à partir d'une suspension de 5,01 g (8,43 mmoles) de chloromercuri - 2,6 - dibenzamidopurine dans 370 cm<sup>3</sup> de xylène pour éliminer les dernières traces d'eau. La suspension est refroidie à la température ambiante et une solution de 4,55 g (8,43 mmoles) de bromure de 2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyle dans 37 cm<sup>3</sup> de xylène sec est ajoutée tandis qu'on agite la suspension. Le mélange est chauffé au reflux pendant deux heures et filtré à chaud, ce qui sépare la matière insoluble. Le filtrat est dilué au moyen de 400 cm<sup>3</sup> d'éther de pétrole et refroidi dans un bain de glace. La matière solide est séparée et séchée. Le produit est obtenu sous la forme d'un complexe avec l'halogénure mercurique. Le produit est dissous dans 100 cm<sup>3</sup> de chloroforme et lavé à l'aide de deux portions de 40 cm<sup>3</sup> de solution à 30 % d'iodure de potassium et deux portions de 40 cm<sup>3</sup> d'eau. La solution au chloroforme séchée (Mg SO<sub>4</sub>) est concentrée sous pression réduite pour donner la 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2,6 - dibenzamidopurine.

*Exemple 6.* — Préparation de la 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - p - ribofuranosyl) - 6 - méthylpurine.

Une suspension de 3,7 g (10 mmoles) de chloromercuri - 6 - méthylpurine [Davoil et Lowy, K. Am. Chem. Soc. 73, 1650 (1951)] dans 200 cm<sup>3</sup> de xylène est séchée par distillation d'environ 50 cm<sup>3</sup> de xylène. La suspension refroidie est traitée par 4,94 g (10 mmoles) de chlorure de 2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyle en solution dans 30 cm<sup>3</sup> de xylène anhydre. On agite le mélange et on le chauffe au reflux pendant deux heures, puis on le filtre pour séparer la matière insoluble. Le filtrat est dilué au moyen de 4 volumes d'éther de pétrole et, après avoir été refroidi pendant deux heures environ dans un bain de glace, le mélange est filtré. La matière solide est dissoute dans 200 cm<sup>3</sup> de

chloroforme et lavée à l'aide de deux portions de 30 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse à 20 % d'iodure de potassium. La couche de chloroforme est séchée (MgSO<sub>4</sub> anhydre) et concentrée pour donner un résidu de 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - méthylpurine amorphe.

*Exemple 7.* — Préparation de la 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - benzamidopurine.

Une suspension de 2,82 g (5,95 mmoles) de chloromercuri - 6 - benzamidopurine finement broyée dans 200 cm<sup>3</sup> de xylène est séchée par distillation de 100 cm<sup>3</sup> de xylène. On refroidit le mélange et on y ajoute une solution de chlorure de 2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyle [préparé à partir de 3,45 g (5,95 mmoles) de 1,2,3,5 - tétra - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranose] dans 30 cm<sup>3</sup> de xylène sec. On agite le mélange et on chauffe au reflux pendant quatre-vingts minutes. On filtre le mélange chaud, et la matière solide est lavée au moyen de 25 cm<sup>3</sup> de xylène chaud. Le filtrat et les liqueurs de lavage sont dilués à l'aide de 400 cm<sup>3</sup> d'éther de pétrole et, après avoir été maintenu à 5 °C pendant vingt heures, le mélange est filtré. La matière solide est dissoute dans 300 cm<sup>3</sup> de chloroforme et la solution est lavée à l'aide de deux portions de 20 cm<sup>3</sup> de solution à 30 % d'iodure de potassium et deux portions de 20 cm<sup>3</sup> d'eau. La concentration de la couche de chloroforme séchée donne un produit amorphe qui est chromatographié sur 70 g d'alumine dans un mélange acétate d'éthyle-chloroforme (1 : 4). Les fractions représentant une seule zone (R<sub>f</sub> 0,65) après chromatographie sur couche mince sur alumine dans un mélange acétate d'éthyle-chloroforme (1 : 4) sont combinées et la concentration du solvant donne la 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - benzamidopurine sous la forme d'une matière solide amorphe.

*Exemple 8.* — Préparation de la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - diméthylaminopurine.

Une suspension de 1,0 g (1,57 mmole) de 9 - 2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl - 6 - chloropurine comme préparée à l'exemple 4 dans 25 cm<sup>3</sup> de méthanol contenant 6,5 g de diméthylamine est chauffée pendant dix heures dans un tube scellé à 100 °C. La solution est concentrée sous pression réduite et le résidu est dissous dans 25 cm<sup>3</sup> d'eau. La solution aqueuse est lavée à l'aide de cinq portions de 8 cm<sup>3</sup> de benzène et ensuite traitée au moyen de 2 g de Dowex II-X8, qui est une résine échangeuse d'anions fortement basique ayant une gangue de polymère styrène-divinylbenzène et contenant des groupements ammonium quaternaire. Elle a une grosseur moyenne de particules comprise entre 0,149 et 0,297 mm. Elle est produite par la Dow Chemical Co of Midland, Michigan (voir p. 1576, 7<sup>e</sup> édition, Merck Index,



Merck & Co, Inc, Rahway, N. J.). La résine est filtrée et lavée à l'aide de trois portions de 25 cm<sup>3</sup> d'eau. Le filtrat est concentré à siccité et on obtient la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - diméthylaminopurine.

*Exemple 9.* — Préparation de la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2,6 - diaminopurine.

Un mélange de 1,2 g (1,37 mmole) de 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2,6 - dibenzamidopurine comme préparée à l'exemple 5 dans 12 cm<sup>3</sup> de méthanol sec est traité au moyen d'une solution de 97 mg (4,2 mmoles) de sodium dans 12 cm<sup>3</sup> de méthanol. Le mélange est chauffé au reflux pendant trois heures et la solution résultante est concentrée sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 24 cm<sup>3</sup> d'eau et le pH est réglé à 6,5 environ. La solution aqueuse est soumise à une extraction par cinq portions de 10 cm<sup>3</sup> de chloroforme pour éliminer le benzoate de méthyle et est concentré sous pression réduite pour donner un résidu contenant la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2,6 - diaminopurine.

*Exemple 10.* — Préparation du 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - purine - 6 - thiol.

Une suspension de 1,25 g (1,96 mmole) de 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - chloropurine, préparée comme à l'exemple 4, et 307 mg (4,0 mmoles) de thio-urée dans 3 cm<sup>3</sup> d'éthanol est chauffée au reflux pendant quarante minutes. Après cinq minutes, on obtient une solution incolore claire qui devient jaune en quinze minutes, et peu après des cristaux incolores de 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - purine - 6 - thiol se forment à partir de la solution.

Une suspension de 400 mg (0,64 mmole) de 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - purine - 6 - thiol dans 3,5 cm<sup>3</sup> de méthanol sec est traitée par une solution formée à partir de 19,5 mg de sodium et on ajoute 3,5 cm<sup>3</sup> de méthanol sec. Une dissolution complète se produit immédiatement. La solution est chauffée au reflux pendant trois heures. La solution est concentrée par distillation sous pression réduite et le résidu est dissous dans 6 cm<sup>3</sup> d'eau, on règle le pH de la solution à 9 à l'aide d'acide acétique et le mélange aqueux est soumis à une extraction par quatre portions de 1,5 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. La couche aqueuse est concentrée par distillation à un volume de 4 cm<sup>3</sup> et le pH est réglé à 4 au moyen d'acide acétique. La concentration de la solution donne un résidu contenant le 9 - (2-méthyl-D-ribofuranosyl) purine - 6 - thiol.

*Exemple 11.* — Préparation de la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - méthyl - aminopurine.

Un mélange de 1 g (1,6 mole) de 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - chloropurine et 8 g de méthylamine dans 25 g de méthanol

sec est chauffé pendant dix heures à 100 °C dans un tube scellé. La solution est concentrée à siccité sous pression réduite et le résidu est dissous dans 25 cm<sup>3</sup> d'eau. La solution aqueuse est lavée à l'aide de deux portions de 5 cm<sup>3</sup> de benzène. La couche aqueuse est agitée pendant deux heures et demie avec 3,5 g de Dowex II-X8 humide (voir l'exemple 8), le pH de la solution s'élevant pendant ce temps de 7 à 9. On sépare la résine et on la lave à l'aide de trois portions de 15 cm<sup>3</sup> d'eau. Le filtrat et les liqueurs de lavage sont concentrés à un résidu contenant la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - méthylaminopurine.

*Exemple 12.* — Préparation de la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - purine.

Une solution de 1 g (1,6 mmole) de 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - chloropurine dans 17 cm<sup>3</sup> de dioxane avec 80 mg (2,0 mmoles) d'oxyde de magnésium et 0,5 g de catalyseur à 5 % de palladium sur charbon de bois est secouée pendant quatre-vingt dix-huit heures dans une atmosphère d'hydrogène à 25 °C. Le mélange est filtré et concentré par distillation sous pression réduite à un résidu contenant la 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) purine.

Une solution de 400 mg (0,69 mmole) de 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) purine dans 8 cm<sup>3</sup> de méthanol sec est traitée au moyen d'une solution formée de 23 mg (1 milli-atome-gramme) de sodium et 8 cm<sup>3</sup> de méthanol sec. La solution jaune pâle est chauffée au reflux pendant trois heures et concentrée à siccité sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 15 cm<sup>3</sup> d'eau et le pH est réglé à 6,5 à l'aide d'acide acétique. La solution est soumise à une extraction par quatre portions de 5 cm<sup>3</sup> de chloroforme et la phase aqueuse est concentrée à siccité sous pression réduite à un résidu contenant la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) purine.

Une suspension de 800 mg (1,2 mole) de 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 2 - acétamido - 6 - hydroxypurine dans 8 cm<sup>3</sup> de méthanol anhydre est traitée par une solution formée de 105 mg (4,5 milli-atomes-grammes) de sodium et 8 cm<sup>3</sup> de méthanol sec, et le mélange est chauffé au reflux pendant deux heures. Le mélange est concentré à siccité. Le résidu est dissous dans 35 cm<sup>3</sup> d'eau et le pH est réglé à 7 par l'addition d'acide acétique. La solution claire est lavée au moyen de trois portions de 8 cm<sup>3</sup> de chloroforme et la couche aqueuse est concentrée à un résidu de 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) guanine.

*Exemple 13.* — Préparation de la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - chloropurine.

Une solution de 479 mg (0,98 mmole) de 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - chloropurine, comme préparée à l'exemple

4, dans 20 cm<sup>3</sup> de méthanol froid contenant 2 g d'ammoniac anhydre est maintenue à 5 °C pendant vingt heures. La solution est concentrée sous pression réduite à une température au-dessous de 20 °C. Le résidu est recristallisé à partir de méthanol pour donner la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6-chloropurine.

*Exemple 14.* — Préparation de la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - méthylaminopurine.

On distille environ 150 cm<sup>3</sup> de xylène à partir d'une suspension de 9,5 g (19,5 mmoles) de chloromercure - 6 - (N - méthylbenzamido)purine dans 500 cm<sup>3</sup> de xylène. On refroidit le mélange et on y ajoute une solution de chlorure de 2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl (formé à partir de 8,2 g [14,1 mmoles]) de 1,2,3,5-tétra - O - benzoyl - 2 - méthyl - β - D - ribofuranose) dans 50 cm<sup>3</sup> de xylène sec. Le mélange de réaction est agité et chauffé au reflux pendant trente minutes. On filtre le mélange chaud et on récupère 3 g de chloromercure-purine de départ n'ayant pas réagi. Le filtrat est concentré à siccité et l'huile résiduelle dans 300 cm<sup>3</sup> de chloroforme est lavée à l'aide de deux portions de 100 cm<sup>3</sup> de solution à 30 % d'iodure de potassium et deux portions de 100 cm<sup>3</sup> d'eau. L'huile résiduelle obtenue après élimination du chloroforme est chromatographiée sur une colonne courte de 140 g d'alumine lavée à l'acide dans un mélange benzène-chloroforme (1 : 9). Les fractions contenant seulement le produit sont combinées et concentrées, donnant la 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - (N - méthylbenzamido)purine sous la forme d'un verre.

Une suspension de 3,9 g (5,45 mmoles) de 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - (N - méthylbenzamido)purine dans 40 cm<sup>3</sup> de méthanol sec est traitée par une solution formée de 175 mg (7,6 milliatome-grammes) de sodium dans 40 cm<sup>3</sup> de méthanol sec, et la solution est chauffée au reflux pendant trois heures et demie. On élimine le méthanol et la solution du résidu dans 76 cm<sup>3</sup> d'eau est neutralisée (pH 7,0) à l'acide acétique et lavée à l'aide de trois portions de 10 cm<sup>3</sup> de chloroforme. La couche aqueuse est concentrée par distillation à un résidu de 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - méthylaminopurine.

*Exemple 15.* — Préparation de la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - éthyl - aminopurine.

Une solution de 2,0 g (3,2 mmoles) de 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - chloropurine telle que préparée à l'exemple 4, dans 30 cm<sup>3</sup> d'éthanol contenant 12 cm<sup>3</sup> d'éthylamine est chauffée dans un tube scellé à 100 °C pendant dix heures. Après élimination du solvant, le résidu est dissous dans 60 cm<sup>3</sup> d'eau et soumis à une extraction par trois portions de 15 cm<sup>3</sup> d'éther. La couche aqueuse (pH 6,5) est agitée pendant une

heure avec 2,5 g de Dowex II-X8 (voir l'exemple 8). La résine est séparée et lavée à l'aide de quatre portions de 10 cm<sup>3</sup> d'eau. Le filtrat et les liqueurs de lavage combinés sont concentrés à un résidu de 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - éthyl - aminopurine.

*Exemple 16.* — Préparation de la 9-(2-méthyl-D-ribofuranosyl)-6-méthyl-thiopurine.

Un mélange bouillant de 605 mg (1,9 mmole) de 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - chloropurine, telle que préparée à l'exemple 14, dans 30 cm<sup>3</sup> de méthanol sec est traité par une solution préparée en saturant 20 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,1 N de méthoxyde de sodium dans du méthanol au moyen de méthyl-mercaptopurine. Après avoir été chauffée au reflux pendant trente minutes environ, la solution est refroidie et concentrée à siccité. Le résidu est dissous dans l'eau chaude et, au refroidissement, la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - méthylthiopurine se sépare.

*Exemple 17.* — Préparation de la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - méthylpurine.

Un mélange de 590 mg (0,98 mmole) de 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - méthylpurine, comme préparée à l'exemple 6, et 50 cm<sup>3</sup> de méthanol sec est traité par une solution préparée à partir de 23 mg (1 milliatome-gramme) de sodium et 10 cm<sup>3</sup> de méthanol sec. Le mélange est chauffé au reflux pendant quatre heures et concentré à siccité. Le résidu est dissous dans 30 cm<sup>3</sup> d'eau et neutralisé (pH 7) au moyen d'acide acétique. Quand la couche aqueuse est concentrée à un petit volume et refroidie, la 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - méthylpurine précipite.

*Exemple 18.* — Préparation de la 2'-méthyladénosine.

Un mélange de 1,48 g (2,08 moles) de 9-(2,3,5)-tri - O - benzoyl - 2 - méthyl - β - D - ribofuranosyl)-6-benzamidopurine comme préparée à l'exemple 7 et 15 cm<sup>3</sup> de méthanol sec est traité par une solution de méthoxyde de sodium préparée à partir de 70 mg (3 moles) de sodium et 5 cm<sup>3</sup> de méthanol. Après avoir été chauffé au reflux pendant 45 minutes, le mélange est concentré et le résidu est dissous dans 50 cm<sup>3</sup> d'eau. Le pH est réglé à 6,8 au moyen de quelques gouttes d'acide acétique. La solution est soumise à une extraction par trois portions de 20 cm<sup>3</sup> d'éther et la couche aqueuse est filtrée et concentrée à 5 cm<sup>3</sup> environ. La matière solide obtenue est recristallisée à partir de 7 cm<sup>3</sup> d'eau chaude donnant 360 mg (59 %) de 2'-méthyladénosine.

D'après ce qui précède, on voit que l'on obtient ici un composé nouveau qui réalise tous les objets de la présente invention et d'autres, comprenant de nombreux avantages d'une grande utilité pratique et présentant industriellement une grande importance et un grand intérêt.

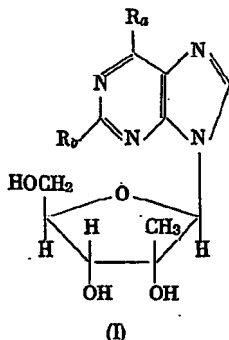
Il va de soi que les modes de mise en œuvre

ont surtout été donnés à titre d'exemples et qu'ils peuvent recevoir de nombreuses modifications sans que l'on sorte pour cela du cadre de l'invention.

## RÉSUMÉ

L'invention concerne notamment :

1° A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule :

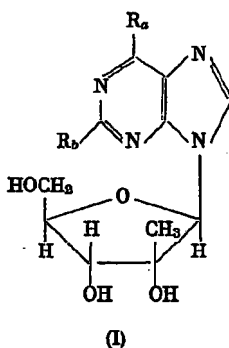


dans laquelle  $R_a$  et  $R_b$  sont identiques ou différents et choisis parmi l'hydrogène et les groupements hydroxy, alcoyles inférieurs, amino, alcoyl inférieur-amino, dialcoyl inférieur-amino, halogéno, mercapto ou alcoyl inférieur-mercapto.

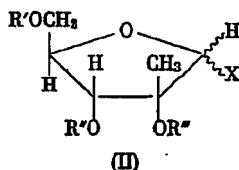
2° En particulier, parmi les composés ci-dessus :

- a. La 2'-méthyladénosine;
- b. La 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranoxyl)guanine;
- c. Le 9 - (2 - méthyl - D - ribofuranosyl) - purine -6 - thiol.

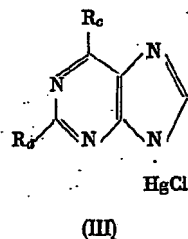
3° Un procédé de préparation d'un 2' - méthyl - nucléoside de purine substituée en 2,6 de formule :



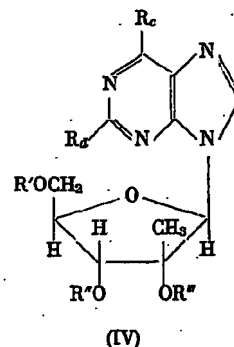
dans laquelle  $R_a$  et  $R_b$  sont identiques ou différents et sont choisis parmi l'hydrogène et les groupements hydroxy, alcoyles inférieurs, amino, alcoyl inférieur-amino, dialcoyl inférieur-amino, halogéno, mercapto, ou alcoyl inférieur-mercapto, qui consiste, dans une opération A, à traiter un composé de formule :



dans laquelle  $R'$ ,  $R''$  et  $R'''$  sont des groupements acyles identiques et différents et X est un halogène, par un composé de formule :



dans laquelle  $R_c$  et  $R_d$  sont identiques ou différents et représentent des atomes d'halogènes, l'hydrogène ou des groupements hydroxy, alcoyles inférieurs, acylamino ou alcoyl inférieur-amino pour former le composé intermédiaire de formule :



dans laquelle  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R'$ ,  $R''$  et  $R'''$  sont les mêmes que ci-dessus, et ce composé IV, dans une opération B<sub>1</sub> est soumis :

a. A une solvolysé basique quand  $R_c$  et  $R_d$ , dans le composé IV sont identiques ou différents et choisis parmi l'hydrogène, les groupements hydroxy, alcoyles, acylamino, acylalcoylamino et les halogènes; ou

b. A une aminolyse ou à une mercaptolyse quand  $R_c$  et  $R_d$  dans le composé IV sont des halogènes identiques ou différents.

4° Des modes de mise en œuvre de ce procédé présentant les particularités suivantes, prises séparément ou selon les diverses combinaisons possibles :

a. L'opération B est une solvolysé et les agents de solvolysé sont des catalyseurs basiques et des alcools en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, ces catalyseurs étant des hydroxydes ou des alcoxydes de métaux alcalins ou alcalino-terreux, des solutions d'ammoniaque ou des amines;

b. L'opération B est une aminolyse et les agents d'aminolyse peuvent être des alcoyl- ou dialcoyl inférieur-amines;

c. L'opération B est une mercaptolyse et les agents de mercaptolyse peuvent être la thio-urée ou des sels alcalins ou alcalino-terreux d'alcoyl inférieur-mercaptans;

d. L'opération A est conduite à une température comprise entre 25 °C environ et 150 °C environ pendant un laps de temps compris entre 15 minutes environ et 5 heures environ; la solvolysé basique est conduite à une température comprise entre 5 °C environ et 150 °C environ pendant un laps de temps compris entre 15 minutes environ et 5 heures environ; l'aminolyse est conduite à une température comprise entre 25 °C environ et 150 °C environ pendant un laps de temps compris entre 15 minutes environ et 5 heures environ et la mercaptolyse est conduite à une température comprise entre 65 °C environ et 90 °C environ pendant un laps de temps compris entre 15 minutes environ et 5 heures environ.

5° Un procédé de préparation de la 2' - méthyl - adénosine, dans lequel on traite du chlorure de

2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2' - méthyl - D - ribofuranosyle par de la chloromercuri - 6 - benzamidopurine en présence de xylène ou reflux pendant 40 minutes environ et on maintient ensuite le mélange à 5 °C environ pendant 20 heures environ pour produire la 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl - 2' - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - benzamidopurine, et on chauffe au reflux cette 9 - (2,3,5 - tri - O - benzoyl) - 2' - méthyl - D - ribofuranosyl) - 6 - benzamidopurine avec du méthoxyde de sodium pendant 2 heures environ dans du méthanol de façon à former la 2' - méthyladénosine.

Société dite : MERCK & CO., INC.

Par procuration :

REGIMBEAU, CORRE & PAILLET